

Dispenser for thermo-responsive drugs

Patent Number: GB2182559
Publication date: 1987-05-20
Inventor(s): ECKENHOFF JAMES B; DETERS JOSEPH C; THEEUWES FELIX
Applicant(s): ALZA CORP
Requested Patent: FR2604904
Application Number: GB19860023470 19860930
Priority Number(s): US19830547885 19831102
IPC Classification: A61K9/22; A61M31/00
EC Classification: A61K9/00L4
Equivalents: AU591171; AU6265386; BE905583; DE3634864; JP63101315; JP8025868B; JP2108293C

Abstract

A dispenser (10) for delivering a beneficial agent formulation (18) to a warm, fluid environment of use comprises an outer semipermeable wall (12) surrounding and laminating an inner hydrophilic, swellable wall (15) which defines an interior space (14) for containing a thermo-responsive agent formulation. A passageway (13) through the semipermeable wall connects the exterior of the dispenser through an opening in the inside wall with the interior of the dispenser. The drug composition contained in the dispenser preferably melts at body- temperature. The inside wall (15) may be formed of a hydrogel polymer eg. poly-(hydroxyalkyl methacrylate). The outer wall (12) may

be a cellulosic polymer such as an ester or ester-ether. 

Data supplied from the esp@cenet database - I2

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 604 904

②1 N° d'enregistrement national :

86 14173

⑤1 Int Cl⁴ : A 61 K 9/52, 9/00; A 01 N 25/34; A 23 P 1/08.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 13 octobre 1986.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPi « Brevets » n° 15 du 15 avril 1988.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société dite : ALZA CORPORATION. So-
ciété enregistrée conformément aux lois de l'Etat de
Californie. — US.*

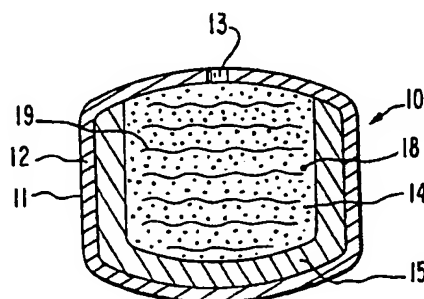
⑦2 Inventeur(s) : James B. Eckenhoff ; Felix Theeuwes ;
Joseph C. Deters.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Armengaud Jeune, cabinet Lepeudry.

⑤4 Dispositif d'apport de substances à un milieu environnant.

⑤7 Un dispositif d'apport d'une formule d'agent (substance) à
un milieu environnant d'un liquide chaud. Ce dispositif com-
prend une paroi externe semi-perméable 12 entourant et appli-
quée sur une paroi interne hydrophile gonflable 15. Ces parois
définissent un espace interne 14 pour contenir une formule
d'agent 18 sensible à l'action de la chaleur. Un passage 13 à
travers la paroi semi-perméable relie l'extérieur du dispositif à
l'intérieur de celui-ci par l'intermédiaire d'une ouverture dans la
paroi interne.



FR 2 604 904 - A1

La présente invention concerne un dispositif osmotique pour apporter au cours du temps à un milieu environnant, à un débit réglé, une composition sensible à la chaleur qui contient une substance (agent) à fournir à ce milieu.

Des dispositifs d'apport de substances, appelées agents, à un milieu environnant d'emploi, sont connus dans cette technique. Par exemple, le brevet US 3 760 984 décrit un tel dispositif consistant en un récipient rétrécissable à chaud avec à sa surface externe un soluté osmotique et une couche distante d'une matière polymère perméable aux liquides, et un bouchon amovible pour remplir le récipient. Ce dispositif est mis en action par le liquide qui l'imprègne en le pénétrant et qui dissout le soluté en formant une solution qui exerce une pression contre le récipient rétrécissable, dont la contraction délivre l'agent. Le brevet US 3 865 108 décrit un dispositif consistant en un tube interne affaissable qui contient un médicament placé dans un élément de base formé d'une matière gonflable, dispositif qui délivre le médicament par la base et les parties absorbant le liquide du milieu environnant, ce qui dilate et

- 2 -

presse le tube en en faisant sortir le médicament. Le brevet US 3 971 376 décrit un autre dispositif consistant en une capsule à parois formées d'un gel réticulé qui gonfle dans des liquides, avec une étoffe textile noyée dans la matière pour lui donner de la résistance et diminuer les difficultés dues à de mauvaises caractéristiques mécaniques liées à la matière, qui apparaissent au cours de l'absorption du liquide servant à mettre le dispositif en action. Le brevet US 3 987 790 décrit un perfectionnement apporté à un dispositif osmotique formé d'un conduit pour remplir un sac se trouvant dans le dispositif, lequel est actionné par un soluté à action osmotique qui l'imprègne de liquide, liquide qui produit une pression hydraulique contre le sac en comprimant celui-ci et en en faisant sortir l'agent. Le brevet US 3 995 631 décrit un sac portant à sa surface extérieure une couche d'un soluté osmotique, avec une paroi distante formée d'une matière à perméabilité réglée à l'égard des liquides. En fonctionnement il se forme une solution du soluté qui comprime le sac en en faisant sortir l'agent. Le brevet US 4 320 758 décrit un dispositif formé d'un sac souple, d'une gaine faite d'une dispersion d'un soluté à action osmotique dans un polymère soluble et d'une paroi extérieure perméable aux liquides, dispositif qui délivre un médicament par la gaine s'imprégnant d'eau dans l'espace compris entre la paroi et le sac, exerçant ainsi sur celui-ci une pression hydraulique qui fait sortir le médicament.

Si les dispositifs que l'on vient de décrire sont intéressants pour apporter de nombreux agents au milieu environnant d'emploi, et s'ils représentent des progrès dans cette technique, les spécialistes peuvent voir qu'il y a des cas où de nouvelles améliorations auraient un grand intérêt commercial. Par exemple, un dispositif sans sac souple et sans étoffe, apportant ainsi un perfectionnement en réduisant le nombre d'opérations et de pièces nécessaires, aurait un accueil immédiat et représenterait un progrès important. De même, un dispositif permettant de

- 3 -

remédier aux limites antérieures d'apport d'agents uniquement sous forme de solutions ou de suspensions par un dispositif qui apporte actuellement des agents solubles ou insolubles dans des liquides, semi-solides ou sous d'autres
5 formes, serait aussitôt apprécié et représenterait également une contribution de valeur dans les domaines de la science, de la médecine et du commerce.

La présente invention a ainsi pour objet un dispositif nouveau et perfectionné pour l'apport de substances
10 (appelées aussi agents) sous toutes formes.

Un autre objet de cette invention est de fournir un dispositif auto-contenu, auto-amorcé et auto-actionné dans des environnements liquides, facile à fabriquer et pouvant servir à l'apport d'agents à des animaux, y compris
15 l'homme, ainsi qu'à d'autres milieux, biologiques ou non.

Un autre objet de l'invention est un dispositif pouvant loger une composition hydrophobe thermo-sensible qui comprend des médicaments insolubles à solubles, composition qui, sous l'action de la température d'un environnement biologique, change de forme et devient liquide ou
20 semi-solide pour faciliter la sortie du dispositif.

Un autre objet est encore un dispositif qui comprend une ouverture contenant une composition thermo-sensible, un élément dilatable entourant partiellement cette composition, une paroi semi-perméable externe entourant
25 l'élément et l'ouverture, et un passage d'apport, dispositif qui délivre la composition par fusion de celle-ci qui devient liquide ou semi-solide et qui maintient une limite de séparation non miscible à l'interface de l'élément qui se dilate, celui-ci gonflant en déplaçant une quantité équivalente de composition en-dehors du dispositif.
30

Un autre objet de l'invention est un dispositif d'apport qui est vide jusqu'à ce qu'il soit rempli d'une composition solide se liquéfiant à chaud, et qui une fois
35 rempli peut administrer cette composition liquéfiée suivant un régime de dosage pharmaceutique complet pendant une

- 4 -

certaine période de temps, et dont l'emploi ne nécessite une intervention que pour le début et la fin du régime.

Un autre objet est un dispositif pouvant délivrer des médicaments contenus dans un véhicule pharmaceutique lipophile thermo-sensible qui fond sous l'action de la chaleur en donnant une composition délivrable sans inocuité, ce qui évite l'irritation des tissus de mammifères et l'interaction avec les tissus protéiniques des mammifères.

Un autre objet est un dispositif d'apport osmotique contenant une composition eutectique formée d'au moins deux composants et d'un ou plusieurs médicaments, composition dont le point de fusion est sensiblement le même que la température d'un animal homéotherme, et qui est apportée à l'animal à cette température.

Un autre objet est encore d'apporter un dispositif pouvant loger une composition hydrophile thermo-sensible qui comprend des médicaments insolubles à solubles, composition qui, sous l'action de la chaleur d'un environnement biologique, change de forme et peut être apportée au milieu environnant.

Un autre objet est enfin un dispositif d'apport comprenant un agent chimiquement instable dans un milieu aqueux environnant et qui peut être logé dans un véhicule d'apport non aqueux, agent qui est protégé dans ce véhicule au cours de la sortie du dispositif.

Sur les dessins annexés, non établis à l'échelle réelle et qui ne sont donnés que pour illustrer divers modes d'exécution de l'invention, les figures sont les suivantes :

la figure 1 est une vue d'un dispositif conçu et fabriqué pour l'administration orale de médicaments à des homéothermes ;

la figure 2 est une vue ouverte du dispositif de la figure 1 suivant la ligne 2-2 de la figure 1 pour montrer le compartiment interne et les éléments thermo-dynamiques formant le système fabriqué en un dispositif d'apport intégral ;

- 5 -

la figure 3 est une vue ouverte du dispositif de la figure 1 montrant le compartiment rempli d'une composition thermo-sensible qui contient l'agent à apporter ;

la figure 4 est une vue du dispositif ouvert de la figure 3 montrant la dilatation d'un élément de commande pour l'apport d'un agent du dispositif ;

la figure 5 est une vue ouverte de la figure 1 représentant un élément de fermeture dans l'ouverture du dispositif ;

la figure 6 représente un mode d'exécution de l'invention dans lequel les éléments formant le dispositif sont dans une disposition concentrique ;

la figure 7 représente un mode d'exécution de l'invention dans lequel les éléments formant le dispositif sont en disposition partiellement circulaire ;

la figure 8 représente un mode de réalisation de l'invention dans lequel les éléments formant le dispositif sont en disposition parallèle ;

la figure 9 représente un mode de réalisation de l'invention dans lequel les éléments formant le dispositif sont en forme de poche ;

la figure 10 est un schéma de trois procédés de fabrication du dispositif de l'invention ;

la figure 11 est un graphique indiquant la vitesse de libération à l'heure d'un dispositif d'apport ; et

la figure 12 est un graphique indiquant la quantité totale de composition thermo-sensible délivrée par le dispositif.

Sur les dessins et la description les mêmes parties des figures sont identifiées par les mêmes numéros.

Un exemple d'un dispositif d'apport est représenté sur la figure 1 où il est identifié par le numéro 10. Sur cette figure on voit le dispositif 10 comprenant un corps 11 avec une paroi 12 et un passage 13 dans cette paroi qui relie l'extérieur à l'intérieur du dispositif, comme on le voit sur la figure 2.

- 6 -

La figure 2 est une vue en coupe transversale de la figure 1 montrant le dispositif 10 qui comprend le corps 11, la paroi 12 entourant un compartiment interne 14 et un passage 13 dans cette paroi qui fait communiquer le compartiment 14 avec l'extérieur du dispositif. La paroi 12 est formée d'une matière polymère semi-perméable formant une composition perméable au passage d'un liquide externe mais pratiquement imperméable au passage d'un agent et autres ingrédients contenus dans le compartiment 14. Cette paroi 12 n'est pas toxique et elle conserve son intégrité physique et chimique au cours du service du dispositif.

Le compartiment 14 est aussi entouré d'une couche 15 d'un élément dilatable de mise en action qui est en contact avec la surface interne de la paroi 12, cette couche intérieure 15 entourant partiellement le compartiment 14, sauf pour une partie 16 définie par les extrémités 17 de la couche 15, et la couche intérieure 15 a une forme qui correspond à celle de la paroi semi-perméable 12 et du compartiment 14. La couche 15 est faite d'une composition d'hydrogel, non réticulée ou éventuellement réticulée, et elle a des propriétés osmotiques, pouvant s'imprégner d'un liquide extérieur à travers la paroi semi-perméable 12 et exerçant un gradient de pression osmotique à travers cette paroi contre un liquide extérieur au dispositif 10.

La figure 3 représente le dispositif 10 de la figure 1 en section transversale ouverte, figure sur laquelle le dispositif englobe les éléments structuraux décrits à propos des figures 1 et 2 et qui montre le dispositif contenant dans le compartiment 14 un agent 18 représenté par des points, et une composition thermo-sensible 19 répondant à l'action de la chaleur, représentée par des lignes ondulées, composition qui est un moyen d'apport et un véhicule de transport de l'agent 18. L'agent 18 qui est logé dans le compartiment 14 et peut être libéré par le dispositif comprend des agents insolubles à très solubles à

- 7 -

la fois dans des liquides aqueux et dans des milieux lipophiles. La composition thermo-sensible 19 contenant l'agent 18 dispersé de façon homogène ou hétérogène ou en solution, est formée, dans un mode de réalisation actuellement préféré, d'une matière hydrophile ou hydrophobe anhydre thermo-sensible, solide à la température ordinaire d'environ 20°C et dont le point de fusion est voisin de la température de 37°C d'un mammifère, environ. Dans la présente invention, les termes "point de fusion", "point de ramolissement" et "liquéfaction" indiquent les températures auxquelles la composition thermo-sensible fond, se dissout partiellement ou totalement en formant un véhicule qui permet d'apporter l'agent 18 du dispositif 10.

En fonctionnement, dans le milieu environnant à une température d'environ 37°C, le dispositif 10 libère l'agent 18 par une action thermodynamique associée à une action cinétique, c'est-à-dire que la composition thermo-sensible 19 fond en formant une phase fluide ou semi-solide qui apporte l'agent 18 par le passage 13. Quand la composition 19 fond, le liquide imbibe la paroi semi-perméable 12 par la couche hydrophile 15 avec tendance vers un équilibre osmotique pour un gonflement continu, ou se dilate et augmente le volume de la couche 15 qui se dilate en même temps dans le compartiment 14 tout en maintenant à l'interface une limite de séparation non miscible. En même temps, à mesure que la couche 15 augmente de volume, elle applique une pression contre la composition 19 en diminuant le volume de celle-ci. La simultanéité de la dilatation de la couche 15, de la contraction du compartiment 14 et de la fusion de la composition 19 fait que cette composition contenant l'agent 18 traverse le passage 13 pour aller à l'extérieur du dispositif 10. Les figures 3 et 4 prises ensemble montrent le dispositif 10 en fonctionnement, délivrant l'agent 18. La figure 3 représente le dispositif 10 au début d'une période d'apport de l'agent et la figure 4 le représente

- 8 -

près de la fin de la période d'apport. La fusion de la composition 19 et sa non-miscibilité s'ajoutent à la couche d'expansion 15, au gonflement et à la dilatation de cette couche, ce qui s'accompagne d'une augmentation de volume
5 comme le montre la figure 4, avec en même temps une diminution correspondante du volume du compartiment 14 comme le montre également la figure 4, ce qui assure l'apport de l'agent 18 à un débit réglé et continu dans le temps.

La figure 5 est un mode de réalisation du dispositif 10 des figures 1 à 4, représentant en outre un élément de fermeture 20 dans l'extrémité ouverte du compartiment 14. Cette fermeture 20 s'adapte bien dans le compartiment 14 et elle est en contact avec la surface intérieure de la couche 15. L'extérieur de la fermeture 20 forme un joint étanche aux liquides avec la partie de la surface interne de la
15 couche 15 avec laquelle elle est en contact. La fermeture 20, éventuellement appelée bouchon, comporte une ouverture axiale centrale 21 qui s'étend totalement à travers elle, ouverture qui donne accès à l'intérieur du dispositif 10, principalement au compartiment 14, pour garnir celui-ci de
20 la composition 19 contenant l'agent 18, et en même temps l'ouverture 21 donne accès au passage 13 à travers la paroi semi-perméable 12 pour l'apport de la composition 19 contenant l'agent 18.

25 Les figures 6 et 7 représentent d'autres modes de réalisation du dispositif 10 de cette invention, figures sur lesquelles ce dispositif est fait, dans un procédé de fabrication actuellement préféré, par coextrusion des éléments structuraux qui le forment. Sur la figure 6, le dispositif 10 est montré avec ses extrémités 22 et 23 ouvertes
30 pour représenter sa structure. Ce dispositif est essentiellement formé d'une paroi semi-perméable 24 entourant tout son extérieur avant que les extrémités 22 et 23 soient ouvertes pour montrer la structure du dispositif, d'une zone de
35 poussée dilatable gonflable médiane 25 et d'une zone interne

thermo-sensible 26 comme réservoir de l'agent. Le dispositif 10 comprend en outre deux orifices d'apport 27 dans la paroi semi-perméable 24 pour l'apport de la formule d'agent des extrémités fermées 22 et 23 non représentées sur la figure 6. La figure 7 représente le dispositif 10 comprenant une paroi semi-perméable 28 entourant et délimitant l'intérieur du dispositif, en section transversale à ses extrémités 29 et 30 pour montrer le réservoir interne 31 de l'agent et une couche de contact d'un élément de poussée 32 gonflable et dilatable. Le dispositif 10 a trois orifices d'apport 33 à travers la paroi semi-perméable 28 qui communiquent avec le réservoir de l'agent 31 pour l'apport de celui-ci. Un orifice est placé dans le corps du dispositif 10 et les deux autres sont placés à ses extrémités fermées. Le dispositif 10 des figures 6 et 7 fonctionne de la manière ci-dessus décrite dans son milieu environnant d'emploi.

La figure 8 représente le dispositif d'apport 10 sous une forme rectangulaire, mais naturellement il peut avoir d'autres formes et dimensions adaptées pour son emploi dans des milieux fluides déterminés. Sur cette figure le dispositif est ouvert le long de deux de ses limites de séparation, 9-9, pour montrer sa disposition interne. Il comprend un orifice d'apport 35, une paroi semi-perméable 36, un compartiment 37 avec une composition thermo-sensible 38 contenant l'agent 39, et une composition de poussée 40 gonflable et dilatable. Ce dispositif opère pour libérer l'agent 39 comme il a été dit ci-dessus, c'est-à-dire que la composition thermo-sensible 38 fond à une température de 35 à 41°C et la composition 40 se dilate et fait passer par compression la composition 39 par l'orifice 35.

La figure 9 illustre un dispositif 10 pouvant avoir diverses dimensions pour un emploi comme pompe d'apport. Dans ce mode d'exécution ce dispositif est miniaturisé pour l'emploi comme implant pour administrer un agent à un animal. Il est représenté en vue ouverte suivant la ligne

- 10 -

8-8 et il comprend une paroi 41 conservant sa forme, formée au moins en partie d'une matière semi-perméable qui entoure un élément interne de poche gonflable 42. Cette poche 42 est un récipient ouvert avec un espace interne 43 et une
5 ouverture 50 bien fermée par une pièce de fermeture 44, traversée d'un orifice d'entrée et de sortie pour le garnissage et l'apport. La poche 42 contient un agent 44 et une composition de véhicule thermo-sensible 47 pour cet agent. Un passage 49 dans la paroi semi-perméable 41 est
10 aligné avec l'orifice 45 pour remplir le dispositif 10 et pour en faire sortir l'agent 46.

Les figures 1 à 9 illustrent divers dispositifs conformes à la présente invention mais qui ne limitent aucunement celle-ci, pouvant avoir des formes et des dimensions très diverses pour apporter des agents au milieu
15 d'emploi environnant. Le dispositif peut par exemple être conçu pour l'administration orale en diverses formes et dimensions courantes, par exemple une forme circulaire de 4 à 25 mm de diamètre. Le dispositif peut être adapté pour un
20 emploi comme dispositif buccal, implant, glande artificielle, cervical, intra-utérin, auriculaire, nasal, dermique, vaginal, ano-rectal, dans la panse ou le bonnet de ruminants ou sous-cutané. Il peut aussi être sous une forme et avec des dimensions et des structures adaptées pour déli-
25 vrer un agent dans des rivières, aquariums, champs, usines, réservoirs, laboratoires, serres, moyens de transport, hopitaux, dans le domaine naval et militaire, cliniques vétérinaires, nurseries, fermes, zoos, chambres de malades, réacteurs chimiques et autres environnements.

30 La présente demanderesse a trouvé que le dispositif d'apport 10 peut être fourni avec une paroi comprenant une matière semi-perméable sans préjudice pour le receveur, perméable au passage d'un liquide aqueux externe tel que l'eau ou un liquide biologique, tout en restant pratique-
35 ment imperméable au passage d'agents tels que médicaments,

- 11 -

osmagents (agents osmotiques), et qui maintient son intégrité en présence d'une composition thermotrope. Les matières sélectivement semi-perméables formant la paroi externe sont pratiquement insolubles dans les liquides, elles ne
5 sont pas toxiques et elles ne sont pas érodables.

Des matières représentatives pour former la paroi semi-perméable comprennent des homopolymères et copolymères semi-perméables etc, et dans un mode d'exécution des matières caractéristiques comprennent des esters, mono-esters,
10 di-esters et tri-esters de la cellulose, des éthers cellulosiques et des esters-éthers cellulosiques. Ces polymères cellulosiques ont un degré de substitution, D.S., sur leur motif d'anhydroglucose, supérieur à 0 et pouvant aller jusqu'à 3 inclus, en entendant par degré de substitution le
15 nombre moyen de groupes hydroxyliques initialement présents sur le motif d'anhydroglucose et qui sont remplacés par un substituant et transformés en d'autres groupes. Le motif d'anhydroglucose peut être totalement ou partiellement substitué par des groupes tels que des groupes acyles, alcanoyles, aroyles, alkyles, alcényles, alcoxy, des halogènes,
20 des groupes carboalkyles, alkylcarbammates, alkylcarbonates, alkylsulfonates, alkylsulfamates et autres groupes semblables formant un polymère semi-perméable.

Les matières semi-perméables comprennent d'une
25 manière caractéristique les suivantes : acylates, diacylates, et triacylates de cellulose comme le mono-acétate, le di-acétate et le tri-acétate, des éthers mono-, di- et tri-alkyliques, alcényliques et aryliques de la cellulose etc, des exemples de polymères comprenant de l'acétate de
30 cellulose avec un D.S. de 1,8 à 2,3 et une teneur en acétyle de 32 à 39,9% ; du di-acétate de cellulose ayant un D.S. de 1 à 2 et une teneur en acétyle de 21 à 35% ; du tri-acétate de cellulose ayant un D.S. de 2 à 3 et une teneur en acétyle de 34 à 44,8% etc. Des polymères cellulosiques
35 plus particuliers comprennent du propionate de cellulose

- 12 -

ayant un D.S. de 1,8 et une teneur en propionyle de 38,5% ;
de l'acétate-propionate de cellulose ayant une teneur en
acétyl de 1,5 à 7% et une teneur en propionyle de 39 à 42% ;
de l'acétate-propionate de cellulose ayant une teneur en
5 acétyl de 2,5 à 3%, une teneur moyenne en propionyle de
39,2 à 45% et une teneur en hydroxyle de 2,8 à 5,4% ; de
l'acétate-butyrate de cellulose ayant un D.S. de 1,8, une
teneur en acétyl de 13 à 15% et une teneur en butyryl de
34 à 39% ; de l'acétate-butyrate de cellulose ayant une
10 teneur en acétyl de 2 à 29,5%, une teneur en butyryl de
17 à 53% et une teneur en hydroxyle de 0,5 à 4,7% ; des
tri-acylates de cellulose ayant un D.S. de 2,9 à 3, tels
que le trivalérate, le trilaurate, le tripalmitate, le
tri-octanoate et le tripropionate de cellulose ; des di-
15 esters cellulosiques ayant un D.S. de 2,2 à 2,6 tels que
le disuccinate, le dipalmitate, le di-octanoate, le di-
caprylate de cellulose et autres ; des esters mixtes de la
cellulose comme l'acétate-valérate, l'acétate-succinate,
le propionate-succinate, l'acétate-octanoate, le valérate-
20 palmitate et l'acétate-octanoate de cellulose etc. Les po-
lymères semi-perméables sont connus par le brevet
US 4 077 407 et ils peuvent être obtenus par les procédés
décrits dans Encyclopedia of Polymer Science and Technology,
volume 3, pages 325 à 354, 1964, publication de Interscience
25 Publishers, Inc., New York.

D'autres polymères semi-perméables comprennent
ceux d'acétaldéhyde et acétate de diméthyle, acétate de
cellulose et carbamate d'éthyle, acétate de cellulose et
carbamate de méthyle, diméthylaminoacétate de cellulose,
30 polyamides, polyuréthannes et polysulfones semi-perméables,
polystyrènes sulfonés semi-perméables réticulés, polymères
sélectivement semi-perméables formés par coprécipitation
d'un poly-anion et d'un poly-cation tels que décrits dans
les brevets US 3 173 876, 3 276 586, 3 541 005, 3 541 006
35 et 3 546 142, caoutchoucs de silicones sélectivement semi-
perméables, polymères semi-perméables tels que décrits par

Loeb and Sourirajan dans le brevet US 3 133 132, dérivés de polystyrène semi-perméables (polystyrène-sulfonate de sodium), chlorure de poly-(vinylbenzyl-triméthyl)-ammonium semi-perméable, polymères semi-perméables ayant une perméabilité aux liquides de 10^{-1} à 10^{-7} ($\text{cm}^3.0,025 \text{ mm/cm}^2.\text{h.atm}$) (différence de pression hydrostatique ou osmotique à travers la paroi semi-perméable). Ces polymères sont connus par les brevets US 3 845 770, 3 916 899 et 4 160 020 et on les trouve aussi dans le Handbook of Common Polymers, de Scott J.R. and Roff, W.J., 1971, publication de CRC Press, Cleveland, Ohio.

Les matières servant à former la paroi interne gonflable qui se dilate et la poche sont des matières polymères, seules ou mélangées avec des agents osmotiques qui réagissent avec l'eau ou un liquide biologique, absorbant le liquide et gonflant en se dilatant jusqu'à un état d'équilibre. Le polymère a le pouvoir de retenir une fraction notable du liquide qui l'imprègne, et les polymères préférés sont des gels de polymères pouvant gonfler et se dilater à un très haut degré, en général de 2 à 50 fois leur volume. Les polymères hydrophiles qui gonflent, également appelés osmopolymères, peuvent ne pas être réticulés ou peuvent être légèrement réticulés. Les liaisons transversales peuvent être des liaisons covalentes ou ioniques pour un polymère pouvant gonfler en présence d'un liquide, et s'il est réticulé il ne se dissout pas dans le liquide. Le polymère peut être d'origine végétale, animale ou synthétique. Des matières polymères intéressantes ici comprennent un poly-(méthacrylate d'hydroxyalkyle) d'une masse moléculaire de 5000 à 5000000 ; une poly-(vinylpyrrolidone) de masse moléculaire 10000 à 360000 ; des hydrogels anioniques ou cationiques, des complexes de polyélectrolytes ; de l'alcool polyvinylique à faible teneur résiduelle en acétate ; un mélange gonflable de gélose et de carboxyméthylcellulose ; une composition gonflable comprenant de la méthylcellulose

- 14 -

avec de la gélose peu réticulée ; un polymère qui gonfle à l'eau formé par dispersion d'un copolymère finement divisé d'anhydride maléique avec le styrène, l'éthylène, le propylène ou l'isobutylène ; des polymères qui gonflent à l'eau
5 de N-vinyl-lactames etc.

D'autres polymères gélifiables qui retiennent le liquide d'imprégnation, intéressants pour former l'élément de poussée hydrophile dilatable, comprennent de la pectine ayant une masse moléculaire de 30000 à 300000 ; de la géla-
10 tine ayant une viscosité de 15 à 30 millipoises et une résistance pouvant s'élever jusqu'à 150 grammes, de la gélatine ayant une valeur "bloom" de 160 à 250 ; des polysaccharides comme la gélose, la gomme arabique, de karaya ou d'adraganthe, des algines et de la gomme guar ; un carboxy-polymère
15 acide Carbopol® et ses dérivés salifiés ; des polyacrylamides, des polymères d'indène et d'anhydrique maléique qui gonflent à l'eau ; un acide polyacrylique Good-rite® ayant une masse moléculaire de 80000 à 200000 ; des polymères de polyoxyéthylènes Polyox® ayant une masse moléculaire de
20 10000 à 5000000 ; des copolymères de greffage d'amidon ; des polyacrylates Aqua-Keep® qui absorbent environ 400 fois leur poids initial d'eau ; des di-esters de polyglucane ; un mélange d'alcool polyvinylique réticulé et de poly-(N-vinyl-2-pyrrolidone) ; de la zéine que l'on trouve sous
25 forme de prolamine ; un poly-(éthylène-glycol) ayant une masse moléculaire de 4000 à 100000 etc. Dans un mode de réalisation préféré, la paroi dilatable est formée avec des polymères et des compositions polymères façonnables à chaud. Des polymères représentatifs ayant des caractéristi-
30 ques hydrophiles sont connus par les brevets US 3 865 108, 4 002 173, 4 207 893 et 4 327 725 et on les trouve aussi dans le Handbook of Common Polymers de Scott and Roff, publication de Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

Les composés à action osmotique que l'on peut mé-
35 langer de façon homogène ou hétérogène avec le polymère

- 15 -

gonflable pour former une paroi de poussée sont les solutés à action osmotique qui sont solubles dans le liquide imprégnant le polymère gonflable, et qui exercent un gradient de pression osmotique à travers la paroi semi-perméable contre un liquide extérieur. Les composés à action osmotique sont également appelés osmagents. Des osmagents efficaces pour l'objectif que l'on se propose comprennent le sulfate et le chlorure de magnésium, le chlorure de sodium et le chlorure de lithium, le sulfate de potassium et le sulfate de sodium, le mannitol, l'urée, le sorbitol, l'inositol, le saccharose, le glucose et autres. La pression osmotique en atmosphères (atm) des osmagents appropriés ici est supérieure à 0 atm, et généralement comprise entre 0 atm et 500 atm ou plus.

Le terme "agent" désigne ici toute composition ou formule ou tout composé pouvant être apporté pour produire un résultat déterminé intéressant. Ces agents comprennent des algicides, anti-oxydants, purificateurs d'air, biocides, catalyseurs, réactifs chimiques, cosmétiques, médicaments, désinfectants, fongicides, aliments, inhibiteurs de fertilité ou activants de fertilité, suppléments pour aliments, agents de fermentation, germicides, insecticides, atténuateurs de micro-organismes, nutriments, produits pour la croissance des plantes et inhibiteurs de leur croissance, agents de conservation, surfactifs, stérilisants, stérilisants sexuels, vitamines et autres produits bénéfiques pour les environnements et entourages, habitats et animaux. Ces agents peuvent être insolubles ou très solubles dans la matière sensible à la température qui est logée dans le dispositif d'apport.

Le terme "médicament" comprend ici toute substance ayant une action physiologique ou pharmacologique qui produit un effet local ou systémique (général) chez l'animal, comprenant les mammifères homéothermes, homme et primates, aviens, poissons et animaux domestiques, de sport ou de ferme, de laboratoires et de parcs zoologiques. Le terme

- 16 -

physiologique désigne l'administration d'un médicament pour produire des taux et fonctions normaux et le terme pharmacologique des variations en réponse aux quantités de médicament qui sont administrées à l'hôte. Stedman's Medical Dictionary, 5 1966, publié par Williams and Wilkins, Baltimore, MD. Les médicaments pouvant être administrés comprennent des médicaments minéraux ou organiques, sans limites, les médicaments qui agissent sur le système nerveux, dépresseurs, hypnotiques, sédatifs, stimulants psychiques, tranquillisants, anti-convulsivants, relaxants musculaires, agents 10 anti-parkinsoniens, analgésiques, anti-inflammatoires, anti-malariens, agents hormonaux, contraceptifs, sympathicomimétiques, diurétiques, anti-parasitaires, néoplastiques, hypoglycémiques, ophtalmiques, électrolytes, produits 15 diagnostiques et médicaments cardio-vasculaires. La quantité d'agent que contient le dispositif d'apport peut être de 0,05 ng à 20 g ou plus. Pour des applications médicales le dispositif peut en contenir diverses quantités, par exemple 25 ng, 1 mg, 5 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 20 1,5 g etc, et le dispositif peut être employé une, deux ou trois fois par jour, deux fois par semaine ou autrement.

On appelle compositions qui répondent à l'action de la chaleur, ou compositions thermo-sensibles, des compositions thermo-plastiques qui peuvent se ramollir ou qui 25 peuvent être apportées au milieu sous l'action de la chaleur et qui redurcissent quand elles sont refroidies, et cela comprend aussi des compositions thermotropes pouvant subir des modifications en réponse à l'application d'un gradient d'énergie. Ces compositions sont sensibles à un 30 élèvement ou à un abaissement de la température. L'expression thermo-sensible désigne la propriété physico-chimique d'une composition d'agent et de véhicule d'être solide ou semi-solide à des températures s'élevant jusqu'à 34°C, en général comprises entre 20 et 33°C, et de devenir liquide, 35 semi-solide ou visqueuse sous la chaleur à partir de 33°C,

- 17 -

en général entre 33 et 40°C. Le véhicule thermo-sensible fond, se dissout totalement ou partiellement, se ramollit ou se liquéfie à des températures élevées, ce qui permet de l'apporter au milieu considéré avec l'agent qu'il contient

5 en un mélange homogène ou hétérogène. Le véhicule thermo-sensible peut être lipophile, hydrophile ou hydrophobe, et une autre caractéristique importante du véhicule est qu'il peut maintenir la stabilité de l'agent qu'il contient au cours du stockage et de l'apport de l'agent. Des compositions thermo-sensibles représentatives, données avec leur

10 point de fusion, sont les suivantes : beurre de cacao, 32-34°C ; beurre de cacao avec 2% de cire d'abeille, 35-37°C ; monostéarate et distéarate de propylène-glycol, 32-35°C ; huiles hydrogénées telles que des huiles végétales, 36-37°C ; 80% d'une huile végétale hydrogénée avec 20%

15 de monopalmitate de sorbitanne, 39-39,5°C ; 80% d'une huile végétale hydrogénée avec 20% du polysorbate 60, 36-37°C ; 77,5% d'une huile végétale hydrogénée avec 20% de trioléate de sorbitanne et 2,5% de cire d'abeille, 35-36°C ; 72,5%

20 d'une huile végétale hydrogénée, 20% de trioléate de sorbitanne, 2,5% de cire d'abeille et 5% d'eau distillée, 37-38°C ; mono-, di- et triglycérides d'acides en C₈ à C₂₂ comprenant des acides saturés et insaturés tels que les acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, linolé-

25 nique et arachidonique ; les triglycérides d'acides gras saturés avec des mono- et diglycérides, 34-35,5°C ; mono- et distéarates de propylène-glycol, 33-34°C ; une huile de coton partiellement hydrogénée, 35-39°C ; alcools gras durcis et graisses, 33-36°C ; hexadiénol et monostéarate de

30 triéthanolamine glycéryle de lanoline anhydre, 38°C ; mélanges eutectiques de mono-, di- et triglycérides, 35-39°C ; Witepsol® 15, triglycéride d'acides gras saturés d'origine végétale avec des monoglycérides, 33,5-35,5°C ; Witepsol® H32 sans hydroxyles, 31-33°C ; Witepsol® W25 ayant un indi-

35 ce de saponification de 225-240 et un point de fusion de

- 18 -

33,5-35,5°C ; Witespol® E75 ayant un indice de saponification de 220-230 et un point de fusion de 37-39°C ; un polyalkylène-glycol tel que le polyéthylène-glycol 1000, un polymère linéaire d'oxyde d'éthylène, 38-41°C ; du
5 polyéthylène-glycol 1500, 38-41°C ; du monoéthylène-
de polyéthylène-glycol, 39-42,5°C ; 33% de polyéthylène-
glycol 1500, 47% de polyéthylène-glycol 6000 et 20% d'eau
distillée, 39-41°C ; 30% de polyéthylène-glycol 1500, 40%
de polyéthylène-glycol 4000 et 30% de polyéthylène-glycol
10 400, 33-38°C ; un mélange de mono-, di- et triglycérides
d'acides gras saturés ayant de 11 à 17 atomes de carbone,
33-37°C ; etc. La composition thermo-sensible est un moyen
de conserver un agent dans une composition solide à des
températures de 20 à 33°C, de maintenir une limite de sépa-
15 ration non miscible à l'interface de la composition qui
gonfle, et d'apporter l'agent dans une composition fluide à
une température généralement supérieure à 33°C, ordinaire-
ment de 33 à 40°C. La composition thermo-sensible qui est
apportée à un milieu environnant biologique peut être faci-
20 lement excrétée, métabolisée, assimilée etc, pour un emploi
efficace de l'agent.

La paroi semiperméable peut être appliquée
sur la couche dilatable thermo-sensible stratifiée
par moulage, façonnage, pulvérisation ou immersion
dans une matière formant cette paroi. D'autres techniques
25 actuellement préférables qui permettent d'appliquer la paroi
semi-perméable sont le procédé de suspension dans l'air et
les procédés de recouvrement par poudre. Le premier procédé
consiste à mettre en suspension le stratifié ou la poche dans
un courant d'air et à le faire rouler, avec une composition
30 formant la paroi semi-perméable, jusqu'à ce que la paroi
l'entoure et l'enrobe, et on recommence cette opération
avec une composition formant une paroi semi-perméable dif-
férente pour obtenir une paroi stratifiée semi-perméable.
Le procédé de suspension dans l'air est décrit dans le bre-
35 vet US 2 799 241 et dans J. Am. Pharm. Assoc. volume 48,

- 19 -

pages 451 à 459, 1979, et idib. volume 49, pages 82 à 84, 1960. D'autres procédés de fabrication sont décrits dans Modern Plastics Encyclopedia, volume 46, pages 62 à 70, 1969 et dans Pharmaceutical Sciences, par Remington, 14ème
5 édition, pages 1626 à 1678, 1970, publication Mack Publishing Co., Easton PA.

Des exemples de solvants pour la fabrication de la paroi semi-perméable sont des solvants minéraux ou organiques sans inconvénients pour les matières employées, paroi dilatable, poche, composition thermo-sensible et
10 dispositif d'apport final. Ces solvants comprennent d'une manière générale des solvants aqueux, alcools, cétones, esters, éthers, hydrocarbures aliphatiques, solvants halogénés, solvants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques et leurs mélanges, des solvants caractéristiques
15 étant l'acétone, le diacétone alcool, le méthanol, l'éthanol, l'alcool isopropylique, l'alcool butylique, les acétates de méthyle, d'éthyle, d'isopropyle, de n-butyle, la méthylisobutyl-cétone, la méthylpropyl-cétone, le n-hexane,
20 le n-heptane, l'éther monoéthylique d'éthylène-glycol, l'acétate de monoéthyle d'éthylène-glycol, le dichlorure de méthylène, d'éthylène ou de propylène, le tétrachlorure de carbone, le nitro-éthane, le nitro-propane, le tétrachloroéthane, l'éther éthylique, l'éther isopropylique,
25 le cyclohexane, le cycloheptane, le benzène, le toluène, le solvant naphta, le 1,4-dioxanne, le tétrahydrofuranne, le diglyme, l'eau et leurs mélanges tels qu'un mélange acétone et eau, acétone et méthanol, acétone et alcool éthylique, dichlorure de méthylène et méthanol ou dichlorure d'éthylène
30 et méthanol. Ordinairement la paroi semi-perméable est appliquée à une température inférieure de quelques degrés au point de fusion de la composition thermo-sensible, ou bien on peut placer la composition thermo-plastique dans le dispositif d'apport après avoir appliqué la paroi semi-perméable.
35 La paroi dilatable, la poche ou la couche dilatable peut être faite par des procédés de polymérisation

- 20 -

connus de thermo-façonnage, par exemple pulvérisation sur un mandrin, immersion d'un moule dans une composition formant la paroi, moulage par soufflage, formation sous vide, moulage par compression ou injection, extrusion et stratification. Mais dans un mode d'exécution actuellement préféré on fabrique une poche ou un compartiment de poussée moulé par le procédé de compression qu'illustre la figure 10. Dans ce procédé par compression on opère avec une cavité de moule et un piston. La cavité de moule forme une surface de la partie moulée et on met dans le moule la composition formant la paroi polymère, le piston du moule formant l'autre surface de la poche. Le piston comprime la composition et quand le moule est fermé la composition est comprimée à la forme de la poche finale, la cavité du moule et le piston étant maintenus dans cette position jusqu'à ce que la composition soit durcie. Sur la figure 10 la poche ou compartiment de poussée moulé est désignée par la lettre a, et elle est vue quand on retire le moule de compression. On met ensuite la poche en une position de remplissage placée sous une trémie de remplissage et elle est remplie d'une formule d'agent fondue. Après refroidissement le compartiment rempli est recouvert en c d'une paroi semi-perméable dans laquelle on perce au laser un orifice d'apport. Dans un procédé semblable le compartiment moulé a est fermé (en d) avec une fermeture comportant un orifice de remplissage et de décharge et il est rempli à la station de remplissage e, à la température ordinaire, d'une formule d'agent fondue. Finalement, le compartiment rempli est recouvert, en f, d'une paroi semi-perméable traversée d'un orifice percé au laser en disposition axiale avec l'ouverture, ce qui donne le dispositif d'apport. Dans un procédé semblable, le compartiment fermé est recouvert d'une membrane ou paroi semi-perméable traversée d'un orifice percé au laser en position axiale par rapport à l'ouverture, ce qui donne le dispositif vide désigné par la lettre g, qui

- 21 -

est ensuite rempli à la température ordinaire de la formule d'agent fondue, ce qui donne le dispositif final h.

L'orifice ou passage à travers la paroi semi-perméable permet de libérer la formule d'agent du dispositif d'apport. L'orifice peut être formé mécaniquement ou au laser, ou bien par érosion d'un élément érodable de la paroi, par exemple d'un tampon ou bouchon de gélatine. Une description détaillée d'orifices et de leurs dimensions maximales et minimales préférables est donnée dans les brevets US 3 845 770 et 3 916 899.

Les exemples qui suivent ne sont donnés qu'à titre purement illustratif et ils ne limitent aucunement la portée de l'invention, et ils seront mieux compris à la lumière de la description et des dessins annexés.

15 Exemple 1

On forme un dispositif d'apport de la manière suivante : en moulant par injection une composition polymère on forme d'abord un récipient dilatable en forme de capsule, de 12 mm de diamètre et 40 mm de profondeur, dont la paroi est formée d'une composition comprenant 30% en poids de chlorure de sodium et 70% d'un polyoxyéthylène ayant une masse moléculaire de 3000000, que l'on mélange pendant 20 minutes pour avoir une composition homogène. On presse cette composition en comprimés que l'on met dans une machine de moulage par injection et on forme le récipient par moulage par injection à 145-150°C sous une pression de 6,5-7,0 x 10 kPa.

On garnit ensuite ce récipient d'une composition thermo-sensible comprenant 0,5% en poids de théophylline, 77% d'une huile végétale hydrogénée, 20% de trioléate de sorbitanne et 2,5% de cire d'abeille, à la température de 36-37°C, et après refroidissement à 20°C on recouvre le récipient garni d'une paroi semi-perméable externe par la méthode de suspension dans l'air dans un appareil Wurster.

La paroi semi-perméable est formée d'une solution dans du

- 22 -

chlorure de méthylène à 5 % en poids d'acétate-butyrate de cellulose et elle est appliquée à une épaisseur de 0,4 mm. Les dispositifs garnis ainsi obtenus sont séchés en étuve à 50°C pendant 5 à 10 jours puis à travers la paroi semi-
5 perméable on perce au laser un orifice de 0,75 mm permettant d'apporter la formule de médicament du compartiment au milieu extérieur.

Exemple 2

On prépare comme dans l'exemple 1 le récipient ou
10 poche à large ouverture, que l'on garnit d'une formule de médicament comprenant 0,20 g de paracétamol, 0,02 g de phosphate de codéine, 0,15 g d'acide acétylsalicylique et 2,0 g de Witepsol® H35, un mélange d'esters du glycérol et d'acides gras saturés d'origine végétale dans lequel prédo-
15 mine l'acide laurique. On prépare cette composition en triturant et en mélangeant bien toutes les substances médicamenteuses puis en ajoutant le véhicule Witepsol à 38-40°C, on remplit les poches de la composition fondue, qui après refroidissement a une consistance crémeuse et, puis on re-
20 couvre la poche d'une paroi semi-perméable dans laquelle on pratique un orifice au laser de la manière précédemment indiquée.

Exemple 3

On forme de la manière suivante, avec une compo-
25 sition dilatable, un dispositif d'apport qui comporte un compartiment contenant une composition thermo-sensible en disposition stratifiée : on met successivement dans un moule d'abord une composition fondue de 2,5% de phénobarbital, 20,5% de glycérogélatine et 77,0% d'essence de théobrome, glycéride des acides stéarique, palmitique et laurique,
30 pour former après refroidissement à la température ordinaire la couche thermo-sensible, puis on met dans le moule un mélange de 30 parties de monométhacrylate de l'éthylène-glycol à 0,12 parties de diméthacrylate d'éthylène-glycol
35 et de 10 parties d'une solution aqueuse à 0,13% de bisulfate de sodium dans de l'éthanol aqueux. On polymérise ce

- 23 -

mélange à 30°C et 20 minutes après l'équilibre à la température ordinaire on retire du moule la couche solide.

On prépare ensuite une solution dans de l'acétone d'acétate de cellulose à 15% en poids ayant une teneur en acétyl de 39,8%, dont on recouvre le stratifié en le plongeant 15 fois dans la solution, d'abord une fois pendant 10 secondes puis les autres fois pendant 1 minute avec des séchages intermédiaires de 5 minutes, et après ces immersions on sèche les dispositifs à la température ordinaire de 22°C pendant 10 jours. On applique ainsi une paroi semi-perméable de 0,7 mm qui règle le débit, paroi à travers laquelle on pratique au laser un passage pour relier l'extérieur du dispositif à la couche thermo-sensible.

Exemple 4

On forme un dispositif d'apport de la manière suivante : on chauffe pour le liquéfier un mélange eutectique thermo-sensible de 77% d'une graisse neutre fondant à 35-37°C et 19,5% de cire de paraffine fondant à 52°C, on ajoute au liquide 3,5% d'acide acétylsalicylique et on verse le mélange dans un moule. Après refroidissement et solidification on ajoute 500 mg du polyacrylamide Cyanamer®, hydrogel ayant une masse moléculaire d'environ 200000, on presse les couches pour former une couche thermo-sensible en contact avec une couche d'hydrogel et on retire du moule les couches en contact.

On forme ensuite une paroi semi-perméable en mélangeant 85 g d'acétate de cellulose à 39,8% d'acétyl avec 200 ml de chlorure de méthylène et 200 ml de méthanol et on recouvre par pulvérisation le compartiment à deux couches dans une machine à suspension dans l'air jusqu'à ce qu'une paroi semi-perméable de 0,25 mm entoure le compartiment. On sèche les dispositifs pendant deux semaines puis on pratique au laser dans la paroi semi-perméable un passage de 0,4 mm communiquant avec la composition thermo-sensible.

Exemple 5

On répète le procédé de l'exemple 4 avec les com-

positions indiquées, sauf que la composition thermo-sensible comprend un éther polyoxyéthylénique d'un ester partiel d'acide gras et un éther cyclique interne polyhydroxylique contenant le médicament, l'éther polyoxyéthylénique ayant de 2 à 5 groupes d'oxyde d'éthylène et l'ester partiel d'acide gras ayant de 14 à 18 atomes de carbone. La composition contient un médicament et la composition thermo-sensible fond rapidement et totalement à la température du corps en se liquéfiant pour un apport facile du dispositif au milieu extérieur.

Exemple 6

On répète les procédés des exemples 4 et 5 pour former une composition thermo-sensible comprenant 85 mg d'un éther hydroxypolyoxyéthylénique de monostéarate de sorbitanne avec 4 groupes d'oxyde d'éthylène par mole et fondant à 38°C, 5 mg d'un éther hydroxypolyoxyéthylénique de monostéarate de sorbitanne à 20 groupes d'oxyde d'éthylène par mole, 5 mg de monoricinoléate de sorbitanne et 15 mg d'indométhacétine sodique.

Exemple 7

On prépare une composition thermo-sensible pour le dispositif de l'exemple 1 en mélangeant à chaud 30% de polyéthylène-glycol 1500 avec 30% de polyéthylène-glycol 4000, 30% de polyéthylène-glycol 400, 9% de beurre de cacao et 1% de chlorhydrate d'oxyprénolol, composition qui fond en 15 à 20 minutes à la température de 37°C.

Exemple 8

On moule par injection une capsule osmostique sous la forme d'un cylindre à parois minces et fond hémisphérique avec une composition comprenant 65% de chlorure de sodium, 20% du produit Polyox®, un polymère d'oxyde d'éthylène ayant une masse moléculaire d'environ 200000, et 15% d'un polyéthylène-glycol 2000000, les conditions d'injection dans lesquelles la capsule est moulée étant les suivantes :

- 25 -

- | | | |
|----|---------------------------------------|--------------|
| | Température de la buse | 180±20°C |
| | Zone 1 | off |
| | Zone 2 | 230±25°C |
| | Zone 3 | 220±25°C |
| 5 | Température de la pointe chaude | 180±25°C |
| | Température de la cavité du moule | 18±3°C |
| | Température de la broche centrale | 8±3°C |
| | Température de la plaque d'obturation | 8±3°C |
| | Temps d'éclairage | 13,5±2 sec. |
| 10 | Temps d'injection | 1,9±0,5 sec. |
| | Vitesse d'injection | 5±1 |
| | Pression d'injection | 84±7 bars |
| | Pression de refoulement | 42±7 bars |
| | Temps du cycle | 20 secondes |
- 15 Les diamètres intérieur et extérieur et les longueurs intérieure et extérieure sont respectivement de 1,17 cm et de 1,33 cm, et de 3,70 cm et 3,85 cm.
- On garnit cette capsule osmotique de 2,88 g de Witespol® H15, ester du glycérol d'un acide gras saturé
- 20 d'origine végétale à 0,1% d'un colorant rouge et huileux et on la recouvre d'acétate-butyrate de cellulose dans un solvant 95:5 de chlorure de méthylène et d'éthanol jusqu'à la formation régulière d'une membrane semi-perméable de 0,5 mm d'épaisseur. On sèche les capsules à 55°C pendant 7 jours
- 25 puis on y perce un orifice de sortie de 1 mm de diamètre et on examine leur débit de libération. Sur les dessins annexés la figure 11 indique le débit de libération de la composition thermo-sensible en mg/heure pendant une journée, et la figure 12 donne la quantité cumulée de composition thermo-sensible libérée en pourcentage du total libéré
- 30 du système. Les cercles indiquent la libération du système en position verticale et les carrés la libération du système en position horizontale.
- 35 Un mode d'exécution de cette invention concerne une méthode pour administrer un médicament à un débit réglé

- 26 -

par la voie vaginale ou ano-rectale à un animal homéotherme, méthode suivant laquelle : (A) on introduit dans la voie de passage un dispositif d'apport comprenant : (1) une paroi interne formée d'une composition polymère qui se dilate en gonflant, entourant et délimitant un compartiment interne ; (2) une ouverture dans cette paroi interne ; (3) une formule de médicament dans le compartiment comprenant une quantité d'unités de dose du médicament pour un programme thérapeutique, avec un véhicule thermo-sensible qui fond ou se dissout à la température du corps et sert à faire sortir le médicament du dispositif d'apport ; (4) une paroi externe entourant la poche et l'ouverture, paroi formée d'une composition polymère semi-perméable, perméable aux liquides, mais imperméable au médicament ; et (5) un orifice dans cette paroi externe qui communique par l'ouverture avec le compartiment interne ; (B) le liquide du corps imprègne la paroi interne à travers la paroi semi-perméable à un débit déterminé par la perméabilité de cette paroi et le gradient de pression osmotique à travers cette paroi semi-perméable, ce qui fait gonfler et se dilater la paroi interne ; (C) la formule du médicament fond dans le compartiment en formant une composition fluide ; et (D) le dégagement de la formule de médicament du compartiment par la paroi interne qui gonfle et se dilate contre la formule fondue, ce qui fait passer la formule en une quantité thérapeutique voulue à travers l'orifice, à un débit réglé, à la voie de passage, pour produire l'effet médical voulu en une période prolongée d'une à ou plusieurs mois, de préférence de une heure à 24 heures.

REVENDECATIONS

1. Un dispositif d'apport à un milieu environnant d'emploi, à un débit réglé, d'une formule d'une substance (appelée aussi agent), sensible à l'action de la chaleur,
5 dispositif qui comprend :
- a) une paroi intérieure entourant et formant un compartiment interne pour contenir la formule d'agent, avec un orifice dans cette paroi pour le remplir de la formule et en faire sortir celle-ci, cette paroi étant formée d'une composition pour absorber les liquides en gonflant et en se dilatant dans le compartiment ;
10
 - b) une paroi extérieure entourant la paroi intérieure, paroi extérieure qui est formée d'une composition perméable au passage de liquides mais pratiquement imperméable au passage de l'agent ; et
15
 - c) un passage dans la paroi extérieure qui communique avec l'ouverture pour apporter la formule d'agent au milieu environnant.
2. Le dispositif d'apport selon la revendication
20 1 dont le compartiment contient une formule d'agent qui reste solide jusqu'à 33°C et fond au-dessus de cette température.
3. Le dispositif d'apport selon la revendication
1 dont la paroi intérieure est formée d'une composition
25 comprenant un hydrogel de polymère et un soluté à action osmotique.
4. Le dispositif d'apport selon la revendication
1 dont la paroi intérieure est formée d'une composition
comprenant un hydrogel de polymère qui gonfle et se dilate en
30 présence d'un liquide.
5. Le dispositif d'apport selon la revendication
1 qui comporte un élément de fermeture dans l'orifice de la paroi, avec une perforation dans l'élément de fermeture.
6. Le dispositif d'apport selon la revendication
35 1 dont la paroi extérieure est formée d'une matière choisie

- 28 -

parmi les suivantes : esters, diesters, éthers, esters éthers de cellulose, acylates, diacylates, triacylates de cellulose, acétate, diacétate, triacétate et acétate-butyrate de cellulose.

5 7. Le dispositif d'apport selon la revendication 1 dont la paroi extérieure est formée d'une composition hydrophile qui gonfle et se dilate en présence de liquides aqueux d'imprégnation.

8. Le dispositif d'apport selon la revendication
10 1 dont la paroi intérieure est formée d'un polyoxyde d'éthylène.

9. Le dispositif d'apport selon la revendication 1 dont la paroi intérieure est formée d'un polyoxyde d'éthylène, d'un polyéthylène glycol et d'un soluté à ac-
15 tion osmotique.

10. Le dispositif d'apport selon la revendication 1 dont le compartiment contient une composition thermosensible comprenant un ester de glycérol et d'acides gras saturés.

20 11. Un dispositif d'apport d'une substance (agent) à un débit réglé et à un milieu environnant d'un liquide biologique à une température supérieure à 33°C, dispositif qui comprend :

a) une paroi formée d'une composition polymère semi-
25 perméable qui entoure et définit :

b) un compartiment ;

c) un premier moyen dans le compartiment pour transformer une composition solide en une composition délivrable sous l'action de la température du milieu biologique, ce
30 premier moyen comprenant un agent et étant en contact avec un second moyen dans le compartiment pour s'imprégner de liquide à travers la paroi semi-perméable et pour se dilater dans le compartiment; et

d) un passage dans la paroi qui relie l'extérieur du
35 dispositif au premier moyen.

- 29 -

12. Le dispositif d'apport selon la revendication 11 dont le premier moyen est une lamelle.
13. Le dispositif d'apport selon la revendication 11 dont le second moyen est également une lamelle.
- 5 14. Le dispositif d'apport selon la revendication 11 dans lequel la composition solide est un gel.
15. Le dispositif d'apport selon la revendication 11 dans lequel la composition solide fond à la température du milieu biologique environnant.
- 10 16. Le dispositif d'apport selon la revendication 11 dans lequel la composition solide se liquéfie à la température du milieu biologique environnant.
17. Un dispositif d'apport d'une substance (agent) à un débit réglé à un milieu liquide environnant
- 15 dont la température est celle d'un homéotherme, dispositif qui comprend :
- a) une paroi formée d'une composition polymère semi-perméable qui définit un tube fermé avec un espace interne;
 - b) un premier moyen placé au centre de cet espace pour
 - 20 transformer une composition non délivrable en une composition délivrable à la température du milieu environnant, moyen qui contient un agent et qui est entouré d'un second moyen dans l'espace qui s'imprègne de liquide à travers la paroi semi-perméable en se dilatant contre le premier
 - 25 moyen ; et
 - c) un passage dans la paroi communiquant avec l'extérieur du dispositif et le premier moyen.
18. Le dispositif d'apport selon la revendication 17 dans lequel le second moyen est placé entre le premier
- 30 et la surface interne de la paroi.
19. Le dispositif selon la revendication 17 dans lequel le passage dans la paroi se trouve à l'extrémité fermée du tube.
20. Le dispositif d'apport selon la revendication
- 35 17 dans lequel la composition qui ne peut être délivrée est

- 30 -

une composition semi-solide.

21. Le dispositif d'apport selon la revendication 17 dans lequel la composition qui ne peut être délivrée est une composition solide.

5 22. Le dispositif d'apport selon la revendication 17 dans lequel la composition qui ne peut être délivrée ne coule pas à une température inférieure à 33°C.

23. Un dispositif d'apport d'une substance (agent) qui comprend :

10 a) un corps de forme tubulaire fermé à ses extrémités, qui est formé d'une composition polymère perméable au passage d'un liquide externe mais pratiquement imperméable au passage de l'agent ;

b) un espace dans ce corps ;

15 c) une première couche dans l'espace formée d'une composition comprenant un agent et un véhicule pour cet agent ;

d) une seconde couche dans l'espace en contact avec la première, formée d'un hydrogel qui se dilate en présence du liquide pénétrant dans l'espace ; et

20 e) un passage dans le corps reliant l'extérieur du dispositif à la première couche.

24. Le dispositif d'apport selon la revendication 23 dans lequel le véhicule est une huile hydrogénée non toxique pour usages pharmaceutiques.

25 25. Le dispositif d'apport selon la revendication 23 dans lequel le véhicule est choisi parmi des monoglycérides, diglycérides et triglycérides non toxiques.

26. Le dispositif d'apport selon la revendication 23 dans lequel le véhicule est une matière hydrophile non
30 toxique ayant une masse moléculaire supérieure à 1000.

27. Le dispositif d'apport selon la revendication 23 dans lequel le véhicule est une composition eutectique non toxique comprenant un glycéride et une huile hydrogénée.

35 28. Le dispositif d'apport selon la revendication

- 31 -

23 dans lequel le véhicule est un glycéride non toxique d'un acide gras ayant de 8 à 22 atomes de carbone.

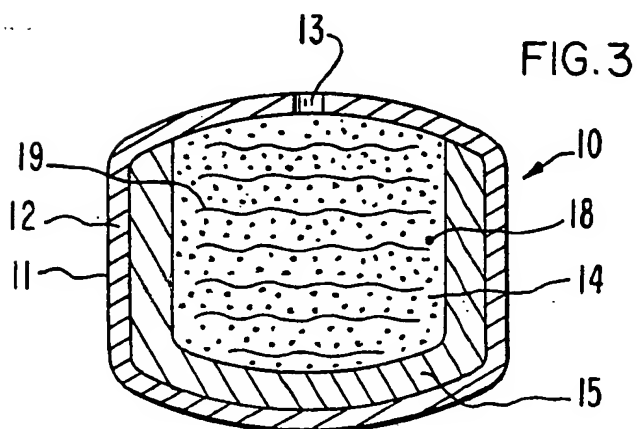
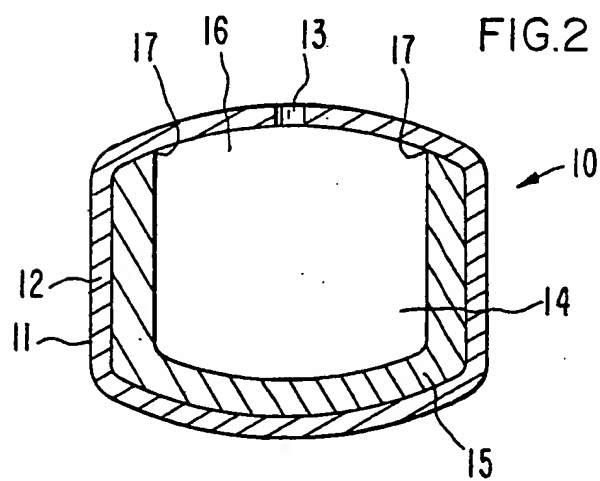
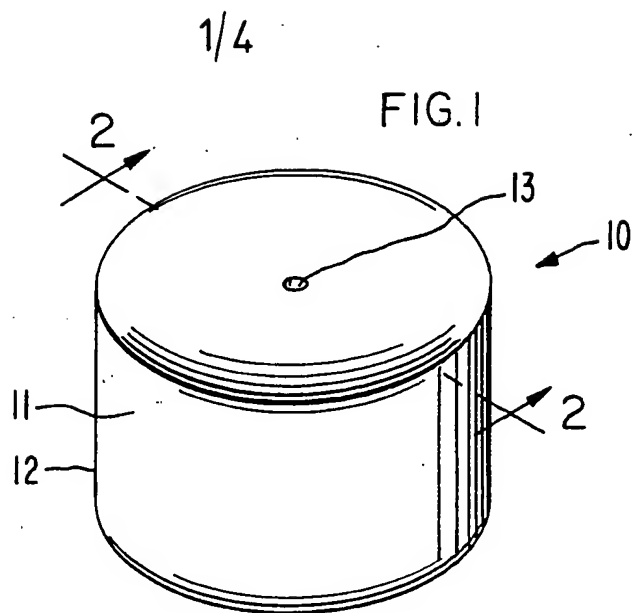
29. Le dispositif d'apport selon la revendication 23 dans lequel le véhicule est une composition non toxique comprenant un mélange de deux polyéthylène glycols ou plus, dont l'un à une masse moléculaire supérieure à 1000.

30. Un dispositif d'apport à un débit réglé d'une formule d'agent (substance) sensible à la chaleur à un milieu environnant d'emploi, dispositif qui comprend :

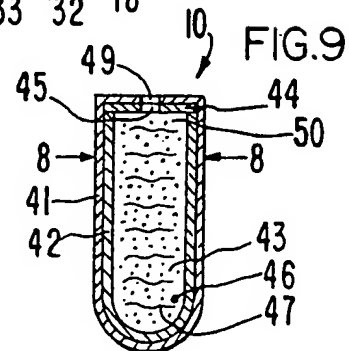
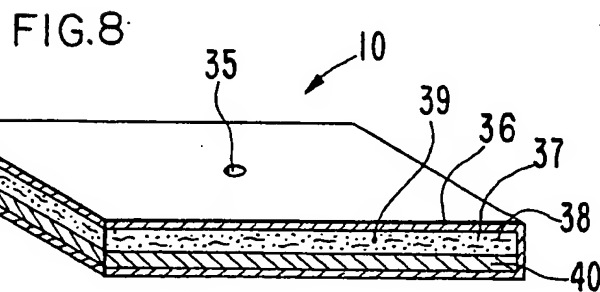
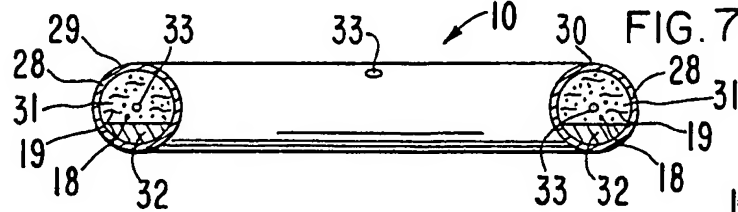
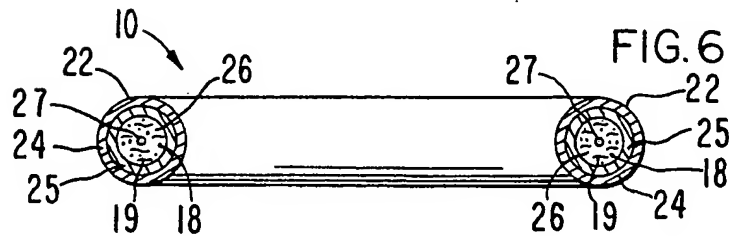
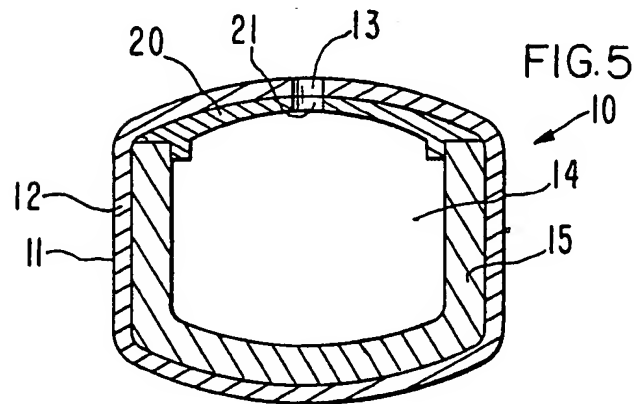
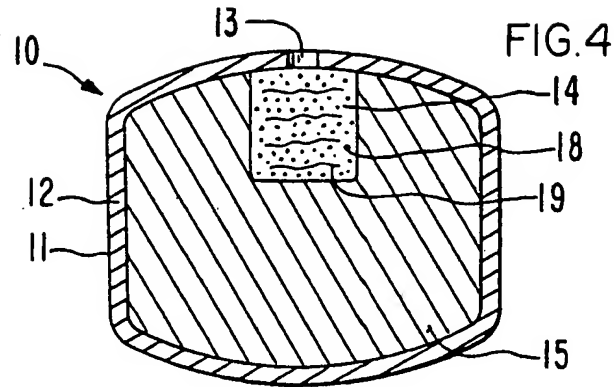
10 a) une paroi intérieure entourant et formant un compartiment interne pour contenir la formule d'agent, avec un orifice dans la paroi pour remplir le compartiment de la formule d'agent et pour l'en faire sortir, paroi qui est formée d'une composition absorbant un liquide en gonflant
15 et en se dilatant autour du compartiment ;

b) une paroi extérieure entourant la paroi interne, paroi extérieure qui est formée d'une composition perméable au passage d'un liquide mais pratiquement imperméable au passage de l'agent, composition qui comprend une matière
20 choisie parmi des polysulfones, polyacrylates, polyméthacrylates, polyméthylméthacrylates et polyuréthannes ; et

c) un passage dans la paroi extérieure qui communique avec l'orifice d'apport de la formule d'agent du dispositif.

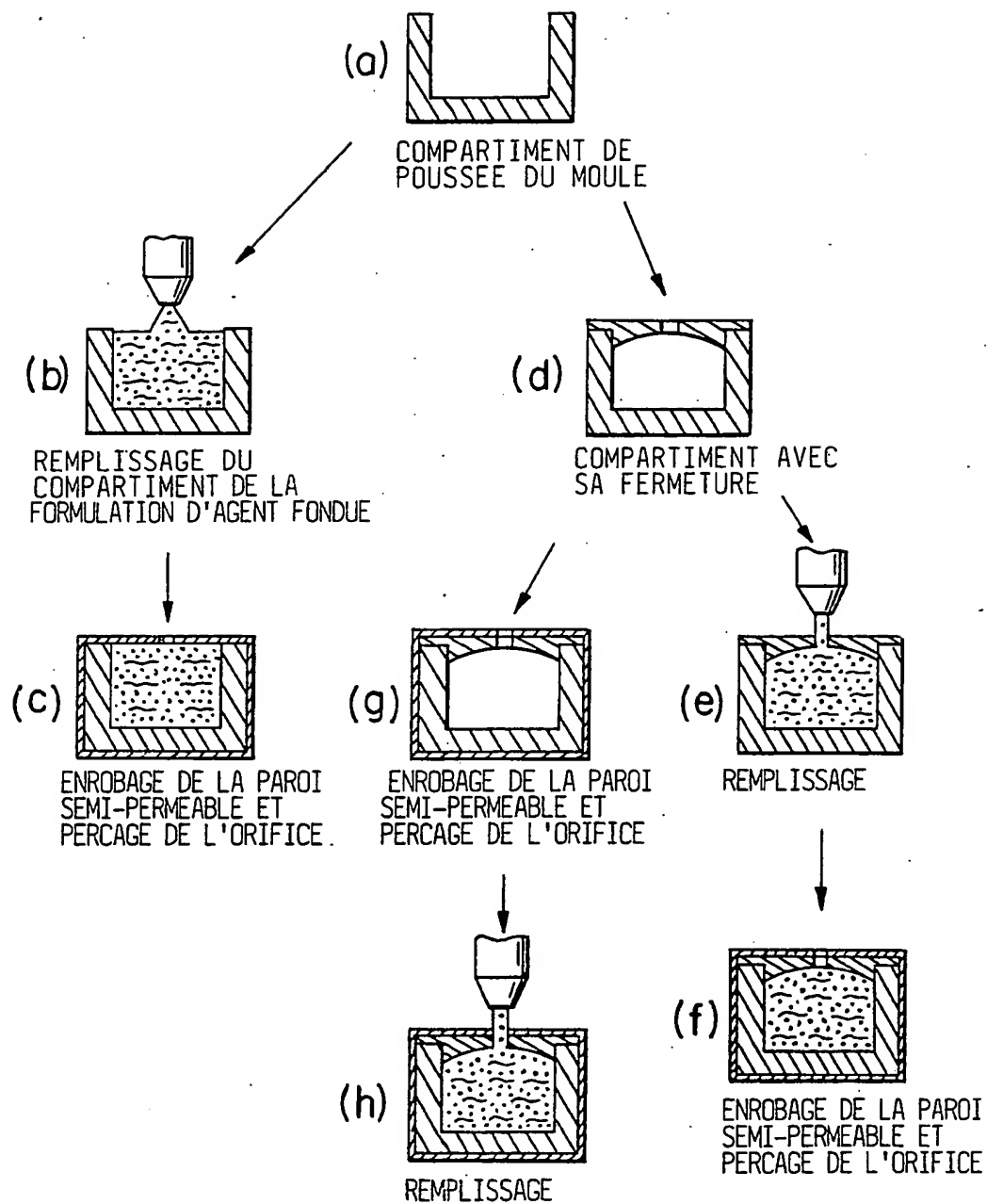


2/4



3/4

FIG.10



4/4

FIG.11

POMPE OSMOTIQUE
D'APPORT DE
DE WITEPSOL H-15

N=2

MOYENNE \pm ECART-TYPE $W_f = 2.88 \pm 0.04 g$

● POSITION VERTICALE
■ POSITION HORIZONTALE

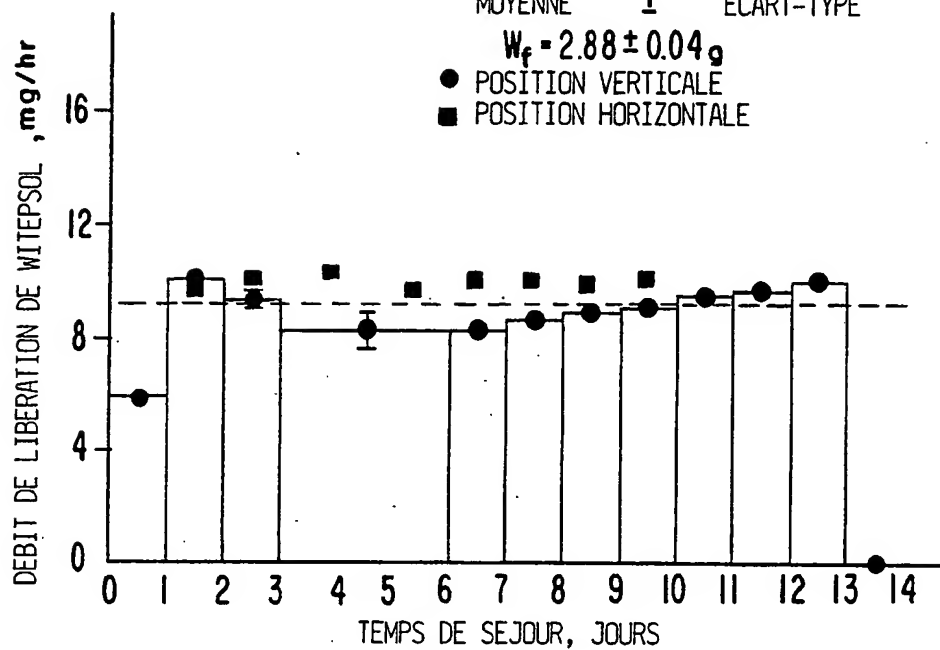


FIG.12

